

## Sepse: Controle Glicêmico

*Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira  
Sociedade Brasileira de Infectologia  
Instituto Latino Americano de Sepsis*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Teles JM, Silva E, Salomão R, Machado FR,  
Bernardo WM

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi utilizada a base de dados MEDLINE [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/PubMed), na qual foram estabelecidos filtros de pesquisa para cada um dos conceitos de “critical care” AND “intensive insulin therapy” AND “clinical trials” utilizando a combinação de Medical Subject Heading (MeSH) limitado por título ou palavras no texto, todas combinadas em Boolean OR operator. O filtro de critical care contém os seguintes termos MeSH: “critical care,” “intensive care,” “intensive care units,” “critical illness,” com palavras no texto: “intensive care,” “ICU,” “critical care,” “critical illness,” “critically ill”. O filtro de intensive insulin contém os seguintes termos MeSH: “insulin,” “blood glucose,” “hypoglycemic agents” “hypoglycemia,” “hyperglycemia,” com palavras no texto “intensive insulin,” “Intensive Insulin Therapy,” “glycemic control,” “blood glucose” “tight glycemic control” “tight glucose control” “glucose Sensor” “glucometer,” or “insulin.” O filtro de clinical trials contém os seguintes termos MeSH “clinical trials[publication type],” “review[publication type]” “Meta-Analysis[publication type]” com palavras no texto “Trial”.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos (estudos não controlados).
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVO:

Fornecer orientações mínimas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre aspectos fundamentais do controle glicêmico do paciente com sepse grave.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

## **1. A UTILIZAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA DE CONTROLE GLICÊMICO RIGOROSO, COM INSULINOTERAPIA VENOSA INTENSIVA, ESTÁ INDICADA PARA PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?**

A hiperglicemia é comum durante a evolução das enfermidades agudas e está associada a piores desfechos clínicos<sup>1</sup>(D).

A instituição de insulino terapia venosa intensiva (protocolo de Leuven), em população predominantemente de pacientes de cirurgia cardíaca, com o objetivo de manter os níveis glicêmicos entre 80–110 mg/dl, demonstrou redução de mortalidade absoluta em 3,4% para todos os pacientes e de 9,6% para aqueles que permaneceram por mais de cinco dias internados na UTI. Outros benefícios também foram observados, como redução de disfunções orgânicas e no tempo de permanência na UTI<sup>2</sup>(A).

Em pacientes clínicos, com expectativa de permanecer por > 3 dias na UTI, a insulino terapia intensiva (protocolo de Leuven), não levou à redução de mortalidade, mas se associou a menor tempo de permanência na UTI e hospitalar, além de desmame mais precoce da ventilação mecânica e menor incidência de lesão renal aguda. Naqueles pacientes que permaneceram > 3 dias na UTI, foi observada redução de mortalidade no grupo que fez uso de insulino terapia venosa intensiva (43% vs. 52,5%;  $p=0,009$ ). Já no subgrupo de pacientes que permaneceram menos de 3 dias na UTI, o controle rigoroso associou-se a aumento de mortalidade. Portanto, o problema parece ser a incapacidade em se prever a permanência por mais de 3 dias nesses 433 pacientes (36%)<sup>3</sup>(A).

Em outro estudo em pacientes de UTI mista, demonstrou-se diminuição na mortalidade de 6,1% e na mediana de tempo de permanência na UTI de 10,8%. No subgrupo de pacientes em choque séptico (N=53), foi observada diminuição ainda mais importante, de 27% ( $p=0,02$ )<sup>4</sup>(B).

Duas meta-análises, comparando pacientes submetidos ao tratamento intensivo *versus* tratamento convencional para o controle glicêmico, não conseguiram demonstrar diferença na mortalidade, apenas diminuição no risco de sepse (10,9% vs. 13,4%; RR, 0,76; 95% IC, 0,59-0,97) e aumento no risco de hipoglicemia grave (< 40 mg/dl, 13,7% vs. 2,5%; RR, 5,13; 95% IC, 4,09-6,43)<sup>5,6</sup>(A). Da casuística total, apenas uma parte tinha diagnóstico de sepse grave<sup>7-10</sup>(A) e, apesar da ausência de poder estatístico para essa população, não houve diferença significativa na mortalidade e em nenhuma outra variável observada entre os pacientes. O mesmo aconteceu com uma população mista de pacientes, onde também não se conseguiu demonstrar benefício na mortalidade<sup>11</sup>(A). Nesses dois últimos estudos, não se pode finalizar a sequência terapêutica por questões de segurança, de devido a hipoglicemia grave no grupo de controle glicêmico rigoroso<sup>10,11</sup>(A).

Recentemente, comparando faixas glicêmicas entre 80–110 mg/dl (insulinoterapia venosa intensiva) vs. 140–180 mg/dl, em população de 6104 pacientes, também não houve diferença na taxa de mortalidade de 28 dias, mas aumento na mortalidade de 90 dias no grupo de pacientes manejados com controle glicêmico rigoroso, 27,5% vs. 24,9%, com  $p=0,02$ <sup>12</sup>(A).

## Recomendação

Não está recomendada a insulinoterapia venosa intensiva para manutenção de faixas glicêmicas entre 80 e 110 mg/dl, em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

## 2. NOS PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO ESTÁ MAIS INDICADO MANTER OS NÍVEIS DE GLICEMIA ENTRE 140-180 MG/DL DO QUE ENTRE 100-150 MG/DL, CONFORME RECOMENDADO ANTERIORMENTE?

A maior casuística de pacientes de UTI, na qual se comparou duas estratégias de controle glicêmico para manter faixas entre 80-110 mg/dl ou 140-180 mg/dl, não é capaz de responder a esta pergunta<sup>12</sup>(A).

Quando se considera recente análise sobre insulinoterapia intensiva e mortalidade em várias populações de pacientes graves, existe um grau importante de heterogeneidade entre as características dos pacientes e entre as intervenções de controle glicêmico, com  $I^2$ : 46% (95% IC 15% - 66%)<sup>6</sup>(A).

A utilização de insulinoterapia venosa é um tratamento complexo e o resultado depende de implementação adequada do protocolo por parte da equipe de enfermagem e da mensuração precisa dos níveis glicêmicos, equipamentos estes que não estão disponíveis à beira do leito. Além de terem populações muito diferentes, muitos desses estudos não apresentaram os indicadores de qualidade para saber se o protocolo foi devidamente aplicado.

Quando se faz a análise apenas da intervenção de controle glicêmico moderado, com glicemias abaixo de 150 mg/dl, vamos encontrar apenas pequenas casuísticas, que deveriam ser consideradas como piloto, por terem incluído apenas 20, 25, 51 ou 61 pacientes<sup>13-16</sup>(B). Em adição, o maior problema está naqueles pacientes em que não foram alcançadas as metas glicêmicas estabelecidas, no

grupo de tratamento moderado, ou não informaram se essas metas foram atingidas<sup>14</sup>(B)<sup>17-19</sup>(A). Quanto ao grupo de controle glicêmico convencional, a maioria dos desfechos considerados determinava a zona de alvo glicêmico entre 180–200 mg/dl ou abaixo de 200 mg, porém certo número de pacientes tiveram glicemias médias abaixo de 150 mg/dl<sup>17-19</sup>(A)<sup>14,20,21</sup>(B).

Em relação aos pacientes com sepse, existe informação científica apenas comparando controle glicêmico estreito com o controle glicêmico convencional, sem avaliar o controle glicêmico moderado<sup>7-10</sup>(A). Tomando como exemplo o impacto do controle glicêmico na redução da incidência da polineuropatia do doente crítico (PNPC), dados desse novo estudo não estão disponíveis. Somente anteriormente, avaliou-se adequadamente e se conseguiu demonstrar benefício da insulino-terapia intensiva<sup>2,3</sup>(A). Devido a morbidade, prolongamento do tempo de ventilação mecânica, na UTI e hospitalar aos quais a PNPC pode estar associada, não se pode recomendar que somente a partir de 180 mg/dl seja introduzida insulino-terapia.

Se a recomendação da *Surviving Sepsis Campaign* é de se manter a glicemia abaixo de 150 mg/dl, e não entre 80 -110 mg/dl, devido à falta de evidência sobre segurança e eficácia, atualmente também não existe evidência que suporte a recomendação de que o limite 180 mg/dl seja melhor do que 150 mg/dl<sup>22</sup>(D). Por isso, não se pode extrapolar a conclusão de nenhuma dessas casuísticas, seja por não haver análises concluídas com pacientes sépticos ou porque as atuais têm populações muito heterogêneas para serem comparadas.

## Recomendação

Após as 6 horas iniciais de tratamento, os pacientes que forem admitidos na UTI, com sepse grave e choque séptico e hiperglicemia, devem receber insulino-terapia venosa para reduzir os níveis de glicemia. Sugere-se que seja utilizado um protocolo validado de insulino-terapia venosa, para controle glicêmico entre 100 e 150 mg/dl.

## 3. A HIPOGLICEMIA PROVOCADA PELA INSULINOTERAPIA INTENSIVA ESTÁ ASSOCIADA A MAIOR MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS?

O uso de insulino-terapia venosa intensiva para alcançar faixas glicêmicas normais (80 a 110 mg/dL) demonstrou benefício na morbimortalidade em pacientes cirúrgicos<sup>2</sup>(A), o que levou a uma recomendação de melhor controle glicêmico, embora os resultados alcançados em pacientes clínicos não tenham sido tão positivos<sup>3</sup>(A). Entretanto, pacientes com choque séptico parecem estar em um maior risco para desenvolver hipoglicemia e recentemente a insulino-terapia envolvendo exclusivamente pacientes com sepse grave não demonstrou benefício na sua utilização<sup>10</sup>(A).

O reconhecimento dos fatores de risco é crucial para evitar hipoglicemia. Os mais importantes fatores são: gravidade da doença definida pelo escore *Acute Physiologic Health Evaluation II* (APACHE II), presença de insuficiência renal (retardo no *clearance* de insulina), sepse e insuficiência hepática (gliconeogênese prejudicada), descontinuidade no fornecimento de calorias com a infusão contínua de insulina e diabetes mellitus.

Detalhada revisão dos fatores de risco para o desenvolvimento da hipoglicemia grave, definida por  $< 40$  mg/dl, e suas consequências clínicas, envolveu 5.365 pacientes que foram admitidos consecutivamente em uma UTI mista, onde 102 pacientes (1,9%) apresentaram hipoglicemia. Duas análises em separado confirmaram que a ocorrência de apenas um episódio de hipoglicemia durante a internação na UTI, aumentou o risco de morte em 2,28 (1,41–3,70),  $p=0,0008$  e uma mortalidade de 55,9% vs. 39,5% para aqueles sem hipoglicemia ( $p=0,0057$ )<sup>23</sup>(B). No protocolo de Leuven em pacientes clínicos de UTI, a ocorrência de hipoglicemia foi 3 vezes maior do que na população originalmente avaliada (18,7% versus 5,2%) e, em outra análise, a hipoglicemia foi associada a aumento no risco de morte<sup>3</sup>(A). Entretanto, em outros pacientes estudados não se conseguiu demonstrar que a ocorrência estivesse associada a efeitos adversos<sup>2</sup>(A)<sup>4</sup>(B).

A importância da segurança do controle glicêmico é tão grande que um estudo em pacientes com sepse grave e choque séptico foi interrompido por uma taxa excessiva de hipoglicemia no grupo de controle glicêmico rigoroso (12,1% vs. 2,1%)<sup>10</sup>(A). Outra população de pacientes de UTI cirúrgica e clínica também teve sua avaliação finalizada prematuramente por taxas inaceitáveis de violação de protocolo e hipoglicemia<sup>11</sup>(A). Ambos podem ser considerados como intervenções estudadas que falharam, por não terem atingido um número de pacientes suficientes para ter poder suficiente para determinar mortalidade.

## Recomendação

Embora não esteja clara a relação entre hipoglicemia e mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico, deve-se evitar sua ocorrência. A utilização da insulino-terapia venosa intensiva, com o objetivo de manter níveis normais de glicemia entre 80-110 mg/dl, em pacientes clínicos, está associada a ocorrência de hipoglicemia.

## 4. EM PACIENTES COM SEPSE, A MENSURAÇÃO DA GLICEMIA À BEIRA DO LEITO, COM O GLUCOMETER, ESTÁ ASSOCIADA A AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE HIPOGLICEMIA?

A necessidade de insulina varia bastante em pacientes criticamente enfermos, dependendo da sensibilidade à insulina, da oferta calórica, da natureza e flutuação da gravidade da doença de base e da administração de medicações. A análise da correta quantidade de insulina a ser administrada requer relativamente um alto grau de habilidade<sup>24</sup>(C)<sup>25</sup>(D). Portanto, a titulação e monitorização da infusão de insulina envolve medidas frequentes de glicemia para conseguir alcançar as faixas glicêmicas alvo e prevenir efeitos adversos relacionados à hipoglicemia. É imperativo que os métodos utilizados para medida da glicemia à beira do leito sejam seguros e acurados. Entretanto, publicações e a experiência clínica sugerem que este método pode não ser o mais acurado e que, possivelmente, possa resultar na titulação inapropriada da dose da insulina e efeitos colaterais preveníveis relacionados ao controle glicêmico<sup>26,27</sup>(B).

Vários fatores afetam a acurácia dos sistemas de medida da glicemia. Os fatores endógenos seriam influenciados por elementos fisiológicos tais como: hematócrito, pressão arterial parcial

de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), pressão arterial, fonte da amostra (venosa, arterial e capilar), pH, temperatura e elementos do sangue (conteúdo celular, proteico, lipídios e água). Os fatores exógenos seriam as interferências por drogas e a utilização inadequada do equipamento<sup>28</sup>(D).

A acurácia e o impacto clínico de três métodos comuns de medida da glicemia à beira do leito, *point-of-care* (POC), foi avaliada em 30 pacientes criticamente enfermos recebendo insulino-terapia venosa: pacientes que estavam dependentes de drogas vasopressoras ( $n=10$ ), que apresentavam edema periférico ( $n=10$ ) e que estavam no pós-operatório de cirurgia de grande porte ( $n=10$ ). Deste total, 11 pacientes eram sépticos. Os resultados dos três métodos de medida de glicemia POC foram comparados aos resultados obtidos pelo laboratório central. Os três métodos foram: 1. Análise do medidor de glicose (glucometer) com sangue capilar (*fingerstick*); 2. Análise do medidor de glicose (glucometer) com sangue arterial e 3. Análise hemogasométrica do sangue arterial. A concordância com o laboratório central foi significativamente melhor com a análise do sangue arterial (69,9% para glucometer e 76,5% para gasometria) do que com sangue capilar (56,8%). Durante episódios de hipoglicemia, a concordância era de apenas 26,3% com o sangue capilar, 55,6% e 64,9% para o glucometer e o hemogasômetro com sangue arterial ( $p=0,010$  e  $< 0,001$ , respectivamente). Caso os pacientes cirúrgicos não fossem considerados, estes resultados ainda seriam piores, justamente onde se incluíram os pacientes sépticos, que estavam em uso de drogas vasopressoras e edemaciados<sup>29</sup>(B).

Recentemente, em pacientes clínicos de UTI, avaliaram-se as diferenças entre os valores da glicemia medida pelo POC (glucometer) comparados com o laboratório central e se o sítio da amostra sanguínea tinha impacto significativo nesses valores, em 84 pacientes<sup>30</sup>(B). As mensurações realizadas com o glucometer superestimaram os valores quando comparadas aos valores expressos em mensurações de amostras sanguíneas realizadas no laboratório central. Esta superestimação foi menor com amostras sanguíneas arteriais e venosas utilizando a hemogasometria. A análise “*consensus error grid*”, não observou diferenças com impacto clínico entre amostras arteriais e venosas. Entretanto, não foi o caso quando as amostras foram de capilares, onde um elevado viés teve significativo impacto no cuidado clínico. Em adição, três amostras capilares tiveram subestimação grave ( $<46\%$  do resultado do laboratório central).

## Recomendação

Para os pacientes sépticos em uso de insulino-terapia venosa para controle glicêmico, as amostras devem ser de sangue arterial ou venoso e não de sangue capilar. Preferencialmente, a monitorização glicêmica deve ser feita pelo hemogasômetro, por ser mais acurada. Na impossibilidade do seu uso, o glucometer pode ser utilizado, desde que se conheçam suas imprecisões, principalmente em níveis glicêmicos mais baixos, onde são necessárias confirmações no laboratório central.

## REFERÊNCIAS

1. Thompson BT. Glucose control in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:713-20.
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
4. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
5. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
6. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.
7. Iapichino G, Albicini M, Umbrello M, Sacconi F, Fermo I, Pavlovich R, et al. Tight glycemic control does not affect asymmetric dimethylarginine in septic patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1843-50.
8. Yu WK, Li WQ, Wang XD, Yan XW, Qi XP, Li N, et al. Influence and mechanism of a tight control of blood glucose by intensive insulin therapy on human sepsis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005;43:29-32.
9. Fernandez R, Boque M, Galera A, Rodriguez-Cintron W. Insulin: effect on mortality and renal failure in medical intensive care unit patients [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A37.
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis (VISEP). *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
11. Preiser JC. Intensive glycemic control in med-surg patients (European Glucontrol trial). Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36<sup>th</sup> Critical Care Congress; February 17–21, 2007; Orlando, Florida.
12. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
13. McMullin J, Brozek J, McDonald E, Clarke F, Jaeschke R, Heels-Ansdell D, et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J Crit Care* 2007;22:112-8.
14. Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:116-22.

15. Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Olympios C, et al. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol* 2002;57:357-64.
16. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract* 2004;10 (Suppl 2): 46-52.
17. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
18. Kia M, Botdorf J, Barber KR, et al. The effects of strict glycaemic control in the critically ill general and vascular surgical patient. Paper presented at: 91<sup>st</sup> Annual Clinical Congress of the ACS; Oct 16-20, 2005; California.
19. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Carlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
20. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute sub-arachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
21. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Ronco JJ. Survival using glucose algorithm regulation (sugar) trial-pilot data (in association with the Canadian Critical Care Trials Group) [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2: A37.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
23. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-7.
24. Goldberg PA, Siegel M, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
25. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
26. Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker M, Chorost MI, Reddy S. Fingertick glucose determination in shock. *Ann Intern Med* 1991;114:1020-4.
27. Maser RE, Butler MA, DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose

- reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med* 1994;22:595-9.
28. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007;30:403-9.
29. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778-85.
30. Petersen JR, Graves DF, Tacker DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ Jr. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycemic protocol. *Clin Chim Acta* 2008;396:10-3.